

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

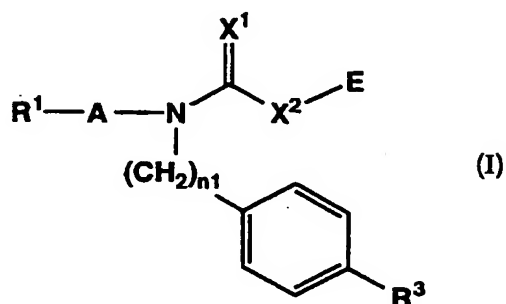
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/17, 31/41, C07D 257/04	A1	(11) 国際公開番号 WO99/12534  (43) 国際公開日 1999年3月18日(18.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03930 (22) 国際出願日 1998年9月2日(02.09.98) (30) 優先権データ 特願平9/245101 1997年9月10日(10.09.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP] 中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP] 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihi et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR CONTROLLERS (54) 発明の名称 ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤 <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> (57) Abstract Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) controllers containing as the active ingredient compounds represented by general formula (I), salts of the same, or hydrates of both (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds exhibit control effects against PPAR and are therefore useful as, e.g., antihyperglycemic drugs, antihyperlipidemic drugs, or preventive and/or therapeutic agents for metabolic diseases such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipo-proteinemia; hyperlipemia, arteriosclerosis, circulatory diseases, polyphagy, and ischemic heart diseases.		

(57)要約

一般式 (I) :



(式中の記号は明細書に記載の通り。)で示される化合物、それらの塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、PPAR受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LT	リトアニア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明細書

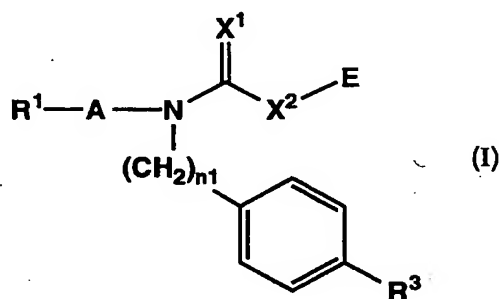
## ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤

5

## 技術分野

本発明は、一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

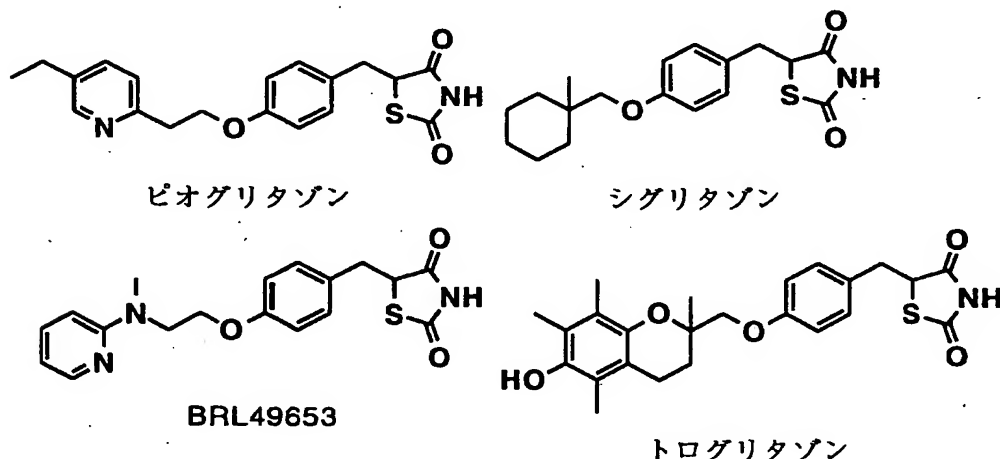
15

## 背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。) が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、  
20 複数のアイソフォーム遺伝子が見出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸

で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照)。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (N I D D M) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



10 また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが  $PPAR\gamma$  受容体であり、 $PPAR\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology, 137: 4189-4195 (1996); Cell, 83: 803-812 (1995); Cell, 83: 813-819 (1995); J. Biol. Chem., 270: 12953-12956 (1995) 参照)。従って、 $PPAR\gamma$  の転写活性を増大させる  $PPAR\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および／

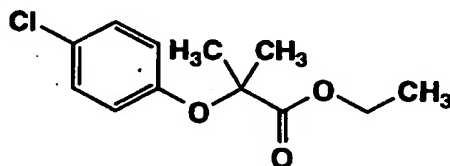
15 または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、 $PPAR\gamma$  アゴニストは  $PPAR\gamma$  蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development, 10: 974-984 (1996)) ことから、 $PPAR\gamma$  を活性化するのみならず  $PPAR\gamma$  蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

核内受容体  $PPAR\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272,

- 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995)参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997)参照)。従って、PPAR $\gamma$  活性を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)やPPAR $\gamma$  蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274 : 2100-2103 (1996) には、PPAR $\gamma$  をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことからPPAR $\gamma$  蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。
- 10 これらのことからPPAR $\gamma$  受容体の活性化剤(アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できるPPAR $\gamma$  蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。
- 15 一方、PPAR $\gamma$  受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できるPPAR $\gamma$  蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低

- 20 下剤として知られているが、



クロフィブレート

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR $\alpha$  受容体であることも判明している (Nature, 347 : 645-650 (1990) ; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 51 : 157-166 (1994) ; Biochemistry, 32 : 5598-5604 (1993)参照)。これらのことから、

フィブレート系化合物が活性化しうる PPAR $\alpha$  受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

- これ以外にも、PPAR $\alpha$  が関与する生物活性として、最近、WO 9736579 号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17-30 (1998) には PPAR $\alpha$  受容体の活性化によって高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセリドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353 (1997) にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。従って PPAR $\alpha$  受容体を活性化するアゴニストや PPAR $\alpha$  蛋白自身の発現を亢進する PPAR $\alpha$  制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用であるばかりでなく、高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールおよび／または超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドローム X のリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有望であると考えられる。

- 一方、PPAR $\delta$  受容体を有意に活性化したりガンドや PPAR $\delta$  受容体が関与する生物活性の報告は少ない。

- PPAR $\delta$  は、ときに PPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合には NUC1 とも称されている。これまでに PPAR $\delta$  の生物活性として、WO 9601430 号明細書には hNUC1B (ヒト NUC1 と 1 アミノ酸異なる PPAR サブタイプ) がヒト PPAR $\alpha$  や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近では WO 9728149 号明細書において、PPAR $\delta$  蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$  を有意に活性化する化合物 (アゴニスト) が見出され、さらにそれらの化合物が HDL (高密度リポ蛋白) コレステロール上昇作用を有

していることが報告された。従って、PPAR $\delta$ を活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、血糖降下剤、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

本発明で用いる一般式(I)で示される化合物の一部は、特開平 6-184086 号、特開平 6-211814 号および特開平 4-300859 号(対応ヨーロッパ特許出願公開 490820 号)明細書で、アンジオテンシン II 拮抗作用に基づいて、高血圧症、うっ血性心不全、浮腫疾患等の予防および/または治療に有用であることが記載されている。

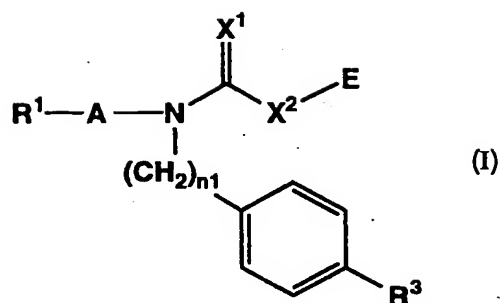
#### 発明の開示

本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

また、一般式(I)で示される化合物がPPAR受容体の制御作用を有しているとの知見は、これまで全く報告されておらず、今回初めて見出されたものである。また、一般式(I)で示される化合物はアンジオテンシン II 拮抗作用に基づいて、高血圧症、うっ血性心不全、浮腫疾患等の予防および/または治療に有用であることは公知であるが、これらのことから同化合物のPPAR受容体の制御作用が予想されるものではない。

本発明は、

1) 一般式(I)



[式中、Aは

- 1) 単結合、
  - 2) C 1～7 アルキレン基、または
  - 5 3) C 2～6 アルケニレン基を表わし、
- R¹は
- i) Aが単結合を表わす場合、
    - 1) C 1～14 アルキル基、
    - 2) C 2～6 アルケニル基、
    - 10 3) C 2～6 アルキニル基、
    - 4) ハロゲン原子、C 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 1～4 アルコキシ基から選択される、1または2個の置換基で置換されていてよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または
    - 15 5) 窒素原子または硫黄原子を1個含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、
  - ii) AがC 1～7 アルキレン基またはC 2～6 アルケニレン基を表わす場合、
    - 1) ハロゲン原子、
    - 2) 水酸基、
    - 20 3) C 1～4 アルコキシ基、
    - 4) フェノキシ基、
    - 5) C 1～4 アルキルチオ基、
    - 6) アミノ基、



- 7)  $-\text{OCOR}^4$  基 (基中、 $\text{R}^4$  は C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
- 8)  $-\text{OCCOOR}^5$  基 (基中、 $\text{R}^5$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
- 9) ハロゲン原子、C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基または C 1 ~ 4 アルコキシ基から選択される、1 または 2 個の置換基で置換されている C 3 ~ 14 の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または
- 10) 窒素原子または硫黄原子を 1 個含有する 4 ~ 7 員の単環のヘテロ環を表わし、
- 10  $\text{X}^1$  は
- 1) 酸素原子、または
- 2) 硫黄原子を表わし、
- $\text{X}^2$  は
- 1)  $-\text{NR}^2-$  基、または
- 15 2) 酸素原子を表わし、
- $\text{R}^2$  は
- (1) 水素原子、
- (2) C 1 ~ 4 アルキル基、
- (3) C 2 ~ 6 アルケニル基、
- 20 (4) C 2 ~ 6 アルキニル基、または
- (5) 下記 (i) ~ (v i) から選択される 1 個の基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基、または C 2 ~ 6 アルキニル基を表わし：
- (i)  $-\text{COOR}^6$  基 (基中、 $\text{R}^6$  は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または
- 25  $-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{CONR}^7\text{R}^8$  基 (基中、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、 $-(\text{R}^9)_{m_1}$  基 (基中、 $\text{R}^9$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 $m_1$  は 1 ~ 3 の整数を表わす。) で置換されている、窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸

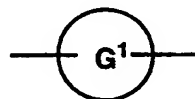
素原子を1個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n_2$ は1～4の整数を表わす。)、  
を表わす。)、

- 5 (ii)  $-\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 基 (基中、 $R^{10}$ は水素原子、C1～4アルキル基または  
 $-\text{COR}^{11}$ 基 (基中、 $R^{11}$ はC1～4アルキル基を表わす。)) を表わす。)、  
 (iii)  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素  
 原子、C1～4アルキル基、 $-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{COOR}^{14}$ 基 (基中、  
 $R^{14}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 $n_3$ は1～4の整  
 数を表わす。)、または $-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 基 (基中、  
 10  $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル  
 基を表わすか、あるいは、 $R^{15}$ と $R^{16}$ は隣接する窒素原子と一緒になっ  
 て、 $-(\text{R}^{17})_{m_2}$ 基 (基中、 $R^{17}$ は水素原子またはC1～4アルキル基  
 を表わし、 $m_2$ は1～3の整数を表わす。)) で置換されている、窒素原  
 子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつまたは窒素原子と酸  
 15 素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、  
 $n_4$ は1～4の整数を表わす。)) を表わし、あるいは、 $R^{12}$ と $R^{13}$ は隣  
 接する窒素原子と一緒になっ、窒素原子を1または2個、窒素原子と  
 酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環を表わ  
 す。))、

20 (iv)



(基中、



- 25 は窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつ、または窒  
 素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ

環を表わし、 $R^{18}$ は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、 $m_3$ は1～3の整数を表わす。)、

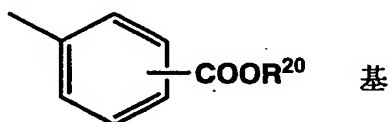
(v) ハロゲン原子、C 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 1～4 アルコキシ基から選択される、1または2個の基で置換されていて  
5 もよい、C 4～7の単環の飽和または不飽和の炭素環、

(vi) 窒素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環)、

$R^3$ は

1)  $-\text{COOR}^{19}$ 基 (基中、 $R^{19}$ は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、

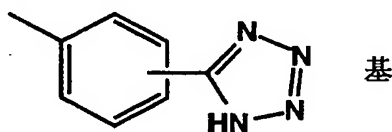
10 2)



(基中、 $R^{20}$ は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、

3) 1H-テトラゾール-5-イル基、または

4)

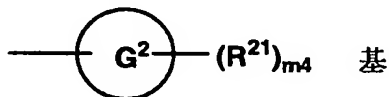


15

を表わし、

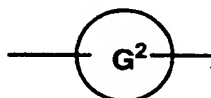
Eは

1)



20

(基中、



は、

(1)ベンゼン環、

(2)硫黄原子を1個含有する4～7員の単環の不飽和ヘテロ環、または

(3)窒素原子を1個含有する4～7員の単環の不飽和ヘテロ環を表わし、

5  $R^{21}$ は、

(1)水素原子、

(2)C 1～4 アルキル基、

(3)C 1～4 アルコキシ基、

(4)C 1～4 アルキルチオ基、

10 (5)水酸基、

(6)ヒドロキシ (C 1～4) アルキル基、

(7)ハロゲン原子、

(8)トリハロメチル基、

(9)トリハロメチルオキシ基、

15 (10)ニトロ基、

(11)フェニル基、

(12)ベンジルオキシ基、

(13)C 1～4 アルキルスルフィニル基、

(14)C 1～4 アルキルスルホニル基、または

20 (15)－J－ $R^{22}$ 基 (基中、Jは

(i) 単結合、

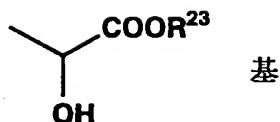
(ii) C 1～4 アルキレン基、または

(iii) C 1～4 アルキレンオキシ基を表わし、

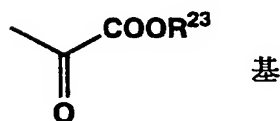
$R^{22}$ は

25 (i)  $-\text{COOR}^{23}$ 基 (基中、 $R^{23}$ は水素原子、C 1～4 アルキル基、  
または $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基 (基中、 $R^{24}$ および $R^{25}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)  
を表わす。)、

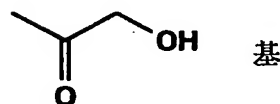
(ii)

(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。)、

(iii)

(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。)、

(iv)

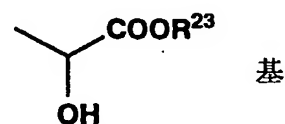


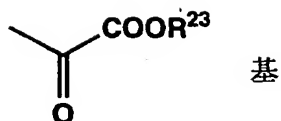
または

- (v)  $-\text{CONR}^{26}\text{R}^{27}$ 基 (基中、 $R^{26}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 $R^{27}$ は水素原子、C1～4アルキル基または $-\text{CH}_2\text{COOR}^{28}$ 基 (基中、 $R^{28}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。))を表わす。))を表わし、

 $m_4$ は1～3の整数を表わす。

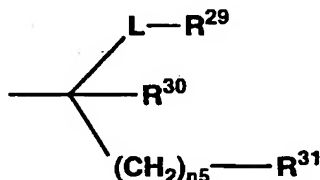
ただし、 $m_4$ が3を表わす場合には、3個の $R^{21}$ がともに $-\text{J}-\text{R}^{22}$ 基を表わし、その基中の3個の $R^{22}$ が $-\text{COOR}^{23}$ 基 (基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。))、

(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。)、



(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。) および  $-CONR^{26}R^{27}$  基  
(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) から選ばれる基を  
表わすことはない。) 、または

5 2)



(式中、Lは

(1)単結合、

(2)C 1～4 アルキレン基、

10

(3)ハロゲン原子、水酸基、C 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基、

C 1～4 アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$  基 (基中、 $R^{32}$ はC 1～4 アル  
キル基を表わす。) 、 $-OCOOR^{33}$  基 (基中、 $R^{33}$ は、C 1～4 ア  
ルキル基を表わす。) または  $-COOR^{34}$  基 (基中、 $R^{34}$ は水素原子、  
またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される、1または2  
個の基で置換されていてもよいC 3～14 の単環または多環の飽和  
または不飽和の炭素環1個で置換されたC 1～4 アルキレン基、  
または

15

(4)C 2～6 アルケニレン基を表わし、

$R^{29}$ は

20

i) Lが単結合を表わす場合、

(1)水素原子、

(2)C 1～10 アルキル基、

(3)C 2～6 アルケニル基、

- (4)ハロゲン原子、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OCOOR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される、1または2個で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または
- (5)酸素原子または硫黄原子を1個含有する、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、
- ii) LがC 1～4アルキレン基、ハロゲン原子、水酸基、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OCOOR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される、1または2個の基で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環1個で置換されたC 1～4アルキレン基またはC 2～6のアルケニレン基を表わす場合、
- (1)水酸基、
- (2)C 1～4アルコキシ基、
- (3)C 1～4アルキルチオ基、
- (4) $-OCOR^{35}$ 基（基中、 $R^{35}$ はC 1～4アルキル基を表わす。）、
- (5) $-COOR^{36}$ 基（基中、 $R^{36}$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- (6)ハロゲン原子、水酸基、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OCOOR^{33}$ （基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される、1または2個の基で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和

または不飽和の炭素環、または

(7)酸素原子または硫黄原子を1個含有する、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、

$R^{30}$ は、

5

(1)水素原子、または、

(2)C 1～4 アルキル基を表わすか、

$R^{29}-L-$ と $R^{30}$ がそれらと結合する炭素原子と一緒にあって、

(1)C 3～7 シクロアルキル基、または

(2)5～7員のラクトン環を表わし、

10

$R^{31}$ は、

(1)水素原子、

(2) $-COOR^{37}$ 基 (基中、 $R^{37}$ は水素原子、C 1～14 アルキル基、

C 3～7 シクロアルキル基または $-(CH_2)_{n6}-CONR^{38}R^{39}$ 基

(基中、 $R^{38}$ および $R^{39}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～

15

4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $R^{38}$ と $R^{39}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、 $-(R^{40})_{m5}$ 基 (基中、 $R^{40}$ は水素原子または

C 1～4 アルキル基を表わし、 $m5$ は1～3の整数を表わす。) で

置換されている、窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を

1個ずつまたは窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の

20

単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n6$ は1～4の整数を表わす。) を表わす。)、

(3) $-CH_2OR^{41}$ 基 (基中、 $R^{41}$ は水素原子、C 1～4 アルキル基

または $-COR^{42}$ 基 (基中、 $R^{42}$ はC 1～4 アルキル基を表わす。)

を表わす。)、

25

(4) $-CONR^{43}R^{44}$ 基 (基中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ独立して、

水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-(CH_2)_{n7}-COOR^{45}$ 基 (基

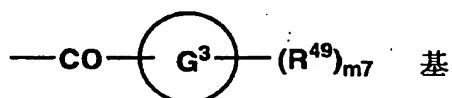
中、 $R^{45}$ は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、 $n7$ は1～

4の整数を表わす。) または $-(CH_2)_{n8}-CONR^{46}R^{47}$ 基 (基

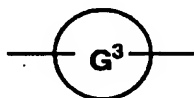


中、 $R^{46}$ および $R^{47}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4  
アルキル基を表わすか、あるいは、 $R^{46}$ と $R^{47}$ は隣接する窒素  
原子と一緒にあって、 $-(R^{48})_{m6}$ 基（基中、 $R^{48}$ は、水素原子  
またはC 1～4 アルキル基を表わし、 $m6$ は1～3の整数を表わ  
す。）で置換されている、窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素  
原子を1個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～  
7員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n8$ は1～4の整数を表わ  
す。）を表わす。））、または

(5)



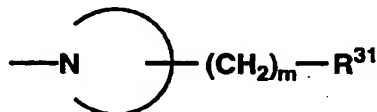
(基中、



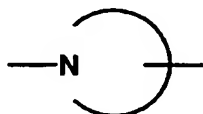
は窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつ、または  
窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和の  
ヘテロ環を表わし、 $R^{49}$ は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わ  
し、 $m7$ は1～3の整数を表わす。）を表わし、

$n5$ は0または1～4の整数を表わす。）を表わすか、あるいは

3)  $X^2$ が $-\text{NR}^2-$ 基を表わすとき、Eと $R^2$ がそれらと結合する窒素原子と一  
緒になって、



(基中、



は、窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環か、そのヘテロ環にベンゼン環1個が縮合している縮合環を表わし、mは0または1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

5      で示される基を表わし、

n 1は1～4の整数を表わす。]

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤（ただし、抗高血圧剤は除く。）および

- 10    2) N-ブチル-N-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]カルバミン酸 1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチルエステル、または
- N, N-ビス(2-メトキシカルボニルエチル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]
- 15    ウレア、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物に関する。

#### 発明の詳細な説明

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、およびアルキレン基には直鎖のもの、分岐鎖のものが含まれ、アルケニル基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分岐鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体基も含まれる。

- 一般式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>37</sup>によって表わされるC1～14アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル基およびこれらの異性体基である。

一般式(I)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>29</sup>によって表わされるC2～6アルケニル

基、 $R^1$ および $R^{29}$ によって表わされるC3～14の炭素環の置換基としてのC2～6アルケニル基、 $R^2$ によって表わされるC1～4アルキル基、C2～6アルケニル基またはC2～6アルキニル基に置換しているC4～7の炭素環の置換基としてのC2～6アルケニル基、およびLによって表わされるC1～4アルキレン基に置換しているC3～14の炭素環の置換基としてのC2～6アルケニル基とは、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル基およびこれらの異性体基である。

一般式(I)中、 $R^1$ および $R^2$ によって表わされるC2～6アルキニル基とは、エチニル、プロビニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル基およびこれらの異性体基である。

一般式(I)中、 $R^1$ および $R^{29}$ によって表わされるC3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、およびLによって表わされるC1～4アルキレン基に置換しているC3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環としては、例えば、シクロペンタジエン、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ピフェニレン環、これらの一部または全部が飽和した環(例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、インダンまたはアセナフテン等が挙げられる。)およびシクロプロパン、シクロブタン、アダマンタン環等が挙げられる。

一般式(I)中、 $R^1$ によって表わされる窒素原子または硫黄原子を1個含有する4～7員の単環のヘテロ環としては、例えばピロール、ピリジン、アゼピン、チオフェン、チアイン、チエピン環およびこれらの一部または全部が飽和した環(例えば、ピロリン、ピロリジン、ピベリジン、チオラン、チアン等)が挙げられる。

一般式(I)中、 $R^1$ および $R^{21}$ によって表わされるハロゲン原子、 $R^1$ および $R^{29}$ によって表わされるC3～14の炭素環の置換基としてのハロゲン原子、 $R^2$ によって表わされるC1～4アルキル基、C2～6アルケニル基またはC2～6アルキニル基に置換しているC4～7の炭素環の置換基としてのハロゲン原子およびLによって表わされるC1～4アルキレン基に置換している

C 3 ~ 1 4 の炭素環の置換基としてのハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、 $R^1$ 、 $R^{21}$  および  $R^{29}$  によって表わされる C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $R^1$  および  $R^{29}$  によって表わされる C 3 ~ 1 4 の炭素環の置換基としての C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $R^2$  によって表わされる C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基または C 2 ~ 6 アルキニル基に置換している C 4 ~ 7 の炭素環の置換基としての C 1 ~ 4 アルコキシ基、および L によって表わされる C 1 ~ 4 アルキレン基に置換している C 3 ~ 1 4 の炭素環の置換基としての C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、 $R^1$ 、 $R^{21}$  および  $R^{29}$  によって表わされる C 1 ~ 4 アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、 $R^{29}$  によって表わされる C 1 ~ 1 0 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、 $R^{29}$  によって表わされる酸素原子または硫黄原子 1 個を含有する 4 ~ 7 員の単環のヘテロ環としては、例えばフラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン、チエピン環およびこれらの一部または全部が飽和した環 (例えば、オキシラン、オキサン、チオラン、チアン等) が挙げられる。

一般式 (I) 中、 $R^{29}$  によって表わされる窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4 ~ 7 員の単環のヘテロ環としては、例えば、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジン、オキサゼピン環およびこれらの一部または全部が飽和した環 (例えばオキサゾリジン、モルホリン等) が挙げられる。

一般式 (I) 中、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{48}$  および  $R^{49}$

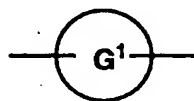
- によって表わされるC 1～4 アルキル基、 $R^1$ および $R^{29}$ によって表わされるC 3～1 4の炭素環の置換基としてのC 1～4 アルキル基、 $R^2$ によって表わされるC 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 2～6 アルキニル基に置換しているC 4～7の炭素環の置換基としてのC 1～4 アルキル基、およびL
- 5 によって表わされるC 1～4 アルキレン基に置換しているC 3～1 4の炭素環の置換基としてのC 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基である。

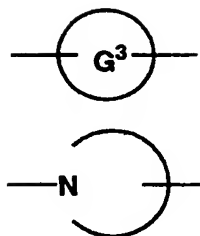
- 一般式 (I) 中、 $R^{37}$ によって表わされるC 3～7のシクロアルキル基および $R^{29}-L-$ と $R^{30}$ がそれらが結合する炭素原子と一緒に表わすC 3～7
- 10 のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基である。

一般式 (I) 中、 $R^{29}-L-$ と $R^{30}$ がそれらが結合する炭素原子と一緒に表わす5～7員のラクトン環としては、例えば4-ブタノリド、5-ペンタノリド、6-ヘキサノリド等が挙げられる。

- 15 一般式 (I) 中、 $R^2$ によって表わされるC 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 2～6 アルキニル基に置換しているC 4～7の単環の飽和または不飽和の炭素環としては、例えばシクロペンタジエン、シクロペンテン、シクロペンタン、ベンゼン、シクロヘキサジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環等が挙げられる。
- 20 一般式 (I) 中、 $R^2$ によって表わされるC 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 2～6 アルキニル基に置換している窒素原子を1個含有する4～7員の単環のヘテロ環としては、例えばピロリジン、ピロリン、ピロール、ピペリジン、ピリジン環等が挙げられる。

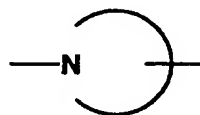
一般式 (I) 中、





- および $R^7$ と $R^8$ 、 $R^{15}$ と $R^{16}$ 、 $R^{12}$ と $R^{13}$ および $R^{38}$ と $R^{39}$ 、 $R^{46}$ と $R^{47}$ がそれぞれ隣接する窒素原子と一緒に表わす窒素原子1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつまたは窒素原子と酸素原子の合計が3個、詳しく言うと窒素原子2個と酸素原子1個または窒素原子1個と酸素原子2個を含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環としては、例えばピロリジン、ピペリジン、ペルヒドロアゼピン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ペルヒドロジアゼイン（ピペラジン等）、ペルヒドロジアゼピン、オキサゾリジン、ペルヒドロオキサジン（モルホリン等）、ペルヒドロオキサゼピン、オキサジアゾリジン、ペルヒドロオキサジアジン、ペルヒドロオキサジアゼピン、ジオキサゾリジン、ペルヒドロオキサジンおよびペルヒドロジオキサゼピン環等が挙げられる。

一般式（I）中、式



- によって表わされる窒素原子1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつまたは窒素原子と酸素原子の合計が3個、詳しく言うと、窒素原子2個と酸素原子1個または窒素原子1個と酸素原子2個を含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環にベンゼン環が縮合している縮合環としては、例えば、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、2, 3-ジヒドロインドゾール、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾール、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロシンノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロフタラジン、1, 3-オキサザ-2, 3-ジヒドロインデン、1, 4-オキサザ-2, 3, 4-トリヒドロナフタレン、1, 2, 7-オキサジア

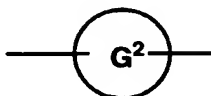
ザー 2, 3, 8-トリヒドロナフタレン、1, 4, 2-ジオキサザー 2, 3-ジヒドロナフタレン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、A によって表わされる C 1~7 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたはペンタメチレン基またはこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、J および L によって表わされる C 1~4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基またはこれらの異性体基である。

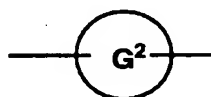
一般式 (I) 中、A および L によって表わされる C 2~6 アルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基またはこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、



によって表わされる硫黄原子を 1 個含有する 4~7 員の単環の不飽和ヘテロ環としては、例えばチオフエン、チアイン、チエピン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、



によって表わされる、窒素原子を 1 個含有する 4~7 員の単環の不飽和ヘテロ環としては、例えばピロール、ピリジン、アゼピン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、R<sup>21</sup> によって表わされるヒドロキシ (C 1~4) アルキル基とは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、R<sup>21</sup> によってトリハロメチル基中のハロゲン原子またはトリハロメチルオキシ基中のハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、 $R^{21}$  によって表わされる C 1 ~ 4 アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、 $R^{21}$  によって表わされる C 1 ~ 4 アルキルスルホニル基とは、  
5 メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I) 中、J によって表わされる C 1 ~ 4 アルキレンオキシ基とは、メチレンオキシ、エチレンオキシ、トリメチレンオキシ、テトラメチレンオキシ基およびこれらの異性体基である。

10  $R^1-A$  としては、好ましくは C 1 ~ 10 アルキル基または C 2 ~ 10 アルケニル基であり、より好ましくは C 1 ~ 7 アルキル基である。

$X^2$  として、好ましくは  $NR^{2a}$  基 (基中、 $R^{2a}$  は水素原子、無置換または  $COOR^{6a}$  基 (基中、 $R^{6a}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) で置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) または酸素原子であり、より好まし  
15 くは NH 基である。

E としては、好ましくは

- 1) C 1 ~ 10 アルキル基、
- 2) ハロゲン原子、水酸基、C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$  基、 $-OCOOR^{33}$  基または  $-COOR^{34}$  基  
20 (各基中、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  は、前記と同じ意味を表わす。) から選択される、1 または 2 個の基で置換されていてもよいフェニル基および / または  $COOR^a$  基 (基中、 $R^a$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) で置換された C 1 ~ 5 アルキル基、
- 3) C 3 ~ 7 シクロアルキル基、または
- 25 4) 1 または 2 個の  $R^{21a}$  基で置換されていてもよいフェニル基 (基中、 $R^{21a}$  は  $R^{21}$  と同じ意味を表わす。ただし、2 個の  $R^{21a}$  基で置換される場合、各  $R^{21a}$  基は同じでも異なってもよい。) であり、より好ましい E としては、
  - 1) C 1 ~ 7 アルキル基、



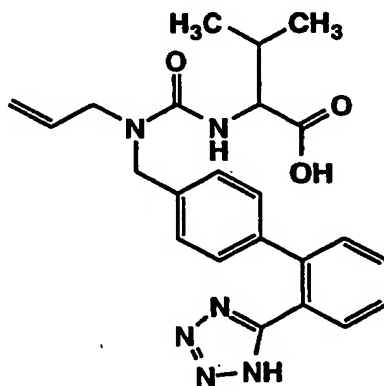
- 2) フェニル基および／または  $\text{COOR}^a$  基 (基中、 $\text{R}^a$  は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。) で置換された C 1～5 アルキル基、
- 3) C 5～7 シクロアルキル基、または
- 4) C 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、C 1～4 アルキルチオ基、ハ
- 5) ロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{2,3a}$  基 (基中、 $\text{R}^{2,3a}$  は水素原子、C 1～4 アルキルを表わす。) から選択される、1 または 2 個の基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物のうち、 $\text{R}^1-\text{A}$ 、 $\text{X}^2$  および／または E は上記のような基である化合物が好ましい。

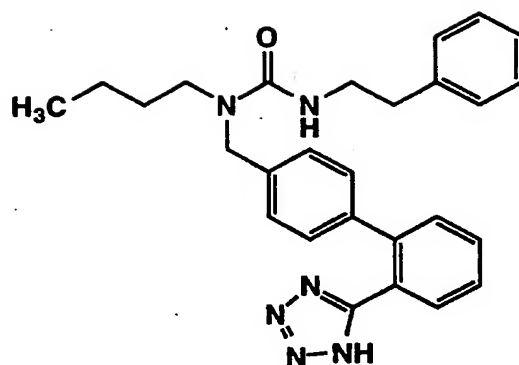
- 10 本発明で用いる一般式 (I) で示される具体的な化合物の例としては、実施例に記載した化合物、および特開平 6-184086 号および特開平 6-211814 号明細書に記載された化合物が含まれる。

このような化合物のうち、より好ましい化合物として、

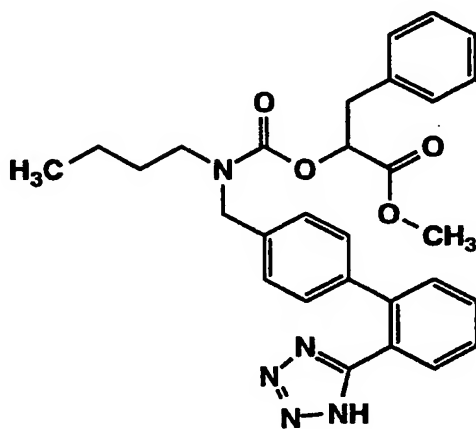
- 化合物 1 :  $\text{N}-(1\text{-カルボキシ-2-メチルプロピル})-\text{N}'-2\text{-プロベニル}-\text{N}'-[(2'-(1\text{H-テトラゾール-5-イル})-1, 1'\text{-ビフェニル-4-イル})\text{メチル}]$  ウレア (特開平 6-184086 号の実施例 4-39 記載の化合物に相当)



- 化合物 2 :  $\text{N-フェネチル-N'-ブチル-N'-}[(2'-(1\text{H-テトラゾール-5-イル})-1, 1'\text{-ビフェニル-4-イル})\text{メチル}]$  ウレア (特開平 6-184086 号の実施例 3-24 記載の化合物に相当)

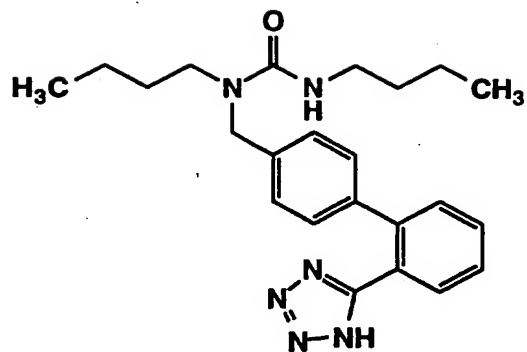


化合物 3 : N-ブチル-N' - [ ( 2' - ( 1 H-テトラゾール-5-イル) - 1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] カルバミン酸 1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチルエステル (後述する実施例 2 に相当)

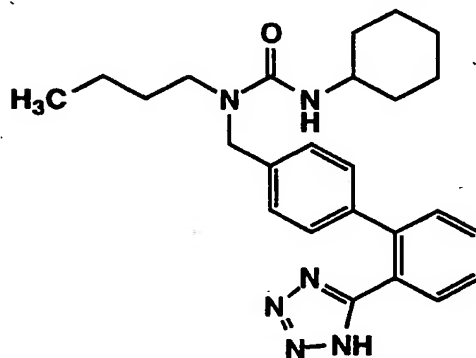


5

化合物 4 : N-ブチル-N' -ブチル-N' - [ ( 2' - ( 1 H-テトラゾール-5-イル) - 1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] ウレア (特開平 6-184086 号の実施例 3 - 3 1 記載の化合物に相当)

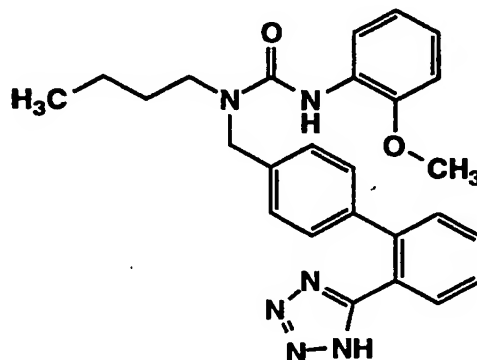


化合物 5 : N-シクロヘキシル-N' -ブチル-N' - [ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) - 1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] ウレア (特開平 6-184086 号の実施例 3 - 6 8 記載の化合物に相当)

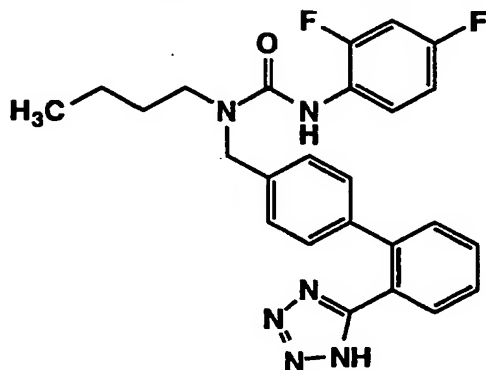


5

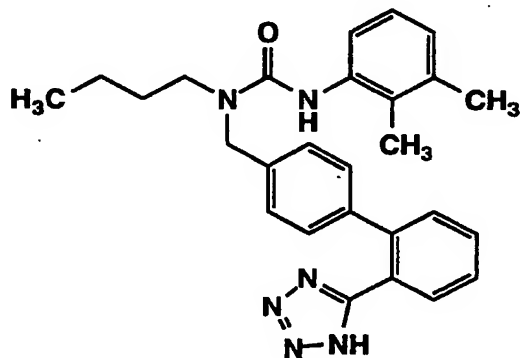
化合物 6 : N- (2-メトキシフェニル) -N' -ブチル-N' - [ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) - 1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] ウレア (特開平 6-211814 号の実施例 3 - 3 記載の化合物に相当)



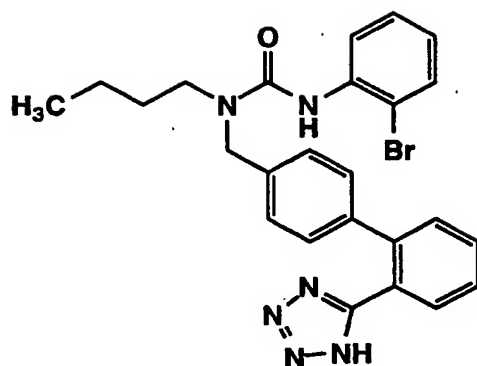
化合物 7 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア (特開平 6-211814 の実施例 3-7 記載の化合物に相当)



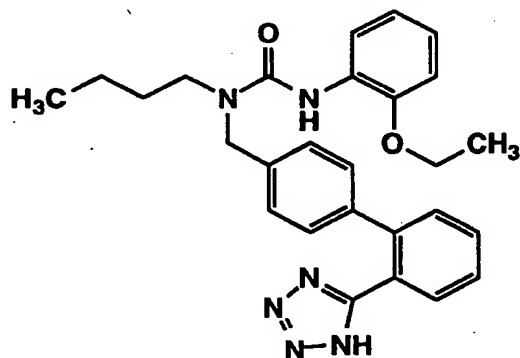
5 化合物 8 : N-(2, 3-ジメチルフェニル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア (特開平 6-211814 号の実施例 3-8 記載の化合物に相当)



化合物 9 : N-(2-ブロモフェニル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア (特開平 6-211814 号の実施例 3-14 記載の化合物に相当)

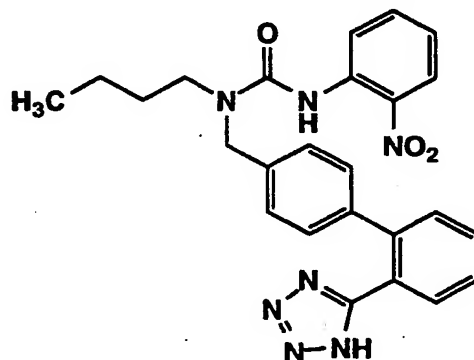


化合物 10 : N - ( 2 - エトキシフェニル ) - N' - プチル - N' - [ ( 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) メチル ] ウレア ( 特開平 6-211814 号の実施例 3 - 1 6 記載の化合物に相当 )

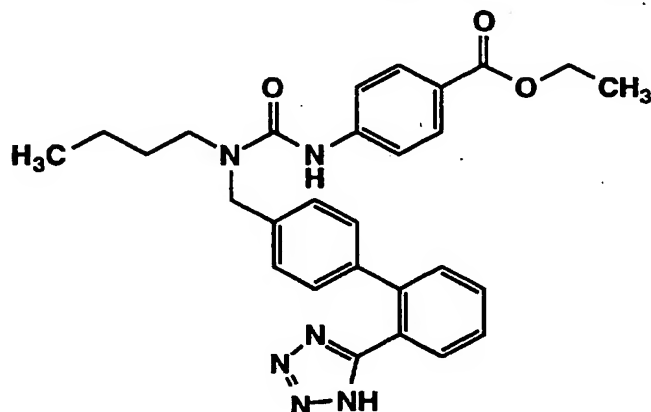


5

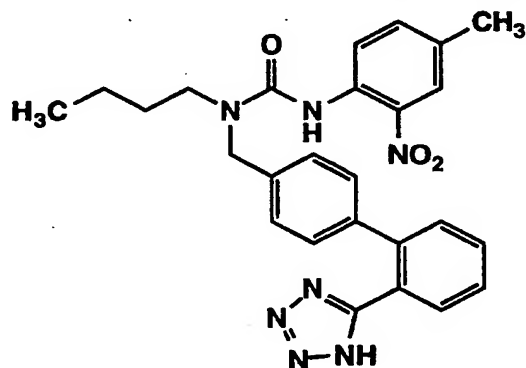
化合物 11 : N - ( 2 - ニトロフェニル ) - N' - プチル - N' - [ ( 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル ) メチル ] ウレア ( 特開平 6-211814 号の実施例 3 - 2 2 記載の化合物に相当 )



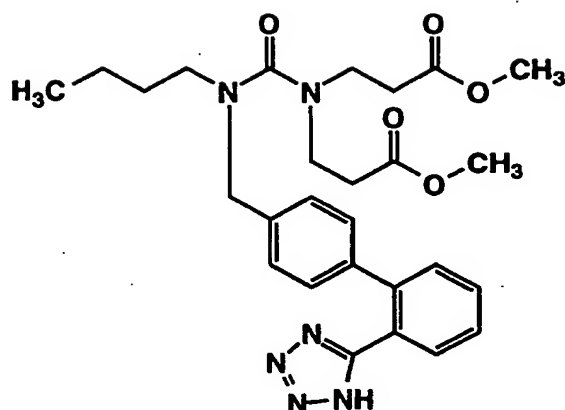
化合物 12 : N- (4-エトキシカルボニルフェニル) -N' -ブチル-N' -  
[ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル)  
メチル] ウレア (特開平 6-211814 号の実施例 3-26 記載の化合物に相当)



5 化合物 13 : N- (4-メチル-2-ニトロフェニル) -N' -ブチル-N' -  
[ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル)  
メチル] ウレア (特開平 6-211814 号の実施例 3-27 記載の化合物に相当)



化合物 14 : N, N-ビス (2-メトキシカルボニルエチル) -N' -ブチル-  
10 N' - [ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル)  
メチル] ウレア (後述する実施例 2 (1) に相当)、



およびそれらの非毒性塩（各化合物のナトリウム塩が括弧中の相当する実施例に記載されている。）、酸付加塩および水和物が挙げられる。

#### 5 [本発明化合物の製造方法]

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物は、特開平 6-184086 号、特開平 6-211814 号および特開平 4-300859 号（対応ヨーロッパ特許出願公開 490820 号）明細書記載の方法、後述する実施例に記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

- 10 本発明で用いる一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、
- 15 リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

- また、非毒性酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、
- 20

グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩等が挙げられる。

本明細書に記載した本発明で用いる化合物、それらの非毒性の塩、またはそれらの酸付加塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

## 5 産業上の利用可能性

### [効果]

一般式 (I) で示される本発明で用いる化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、PPAR受容体を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

15 特に、一般式 (I) で示される本発明で用いる化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は上記受容体のうちでも、PPAR $\gamma$ 受容体を制御する作用を有しているので、血糖降下剤、脂質低下剤および糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患および過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。さらに、それらのうちでも、血糖降下剤、脂質低下剤としての有用性が期待される。

### [毒性]

25 本発明で用いる化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

### [医薬品への適用]

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの



酸付加塩またはそれらの水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 10 本発明で用いる化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

- 15 カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 25 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたは

それ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

- 5 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。
- 10 本発明で用いる化合物の非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、
- 15 安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の
- 20 注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

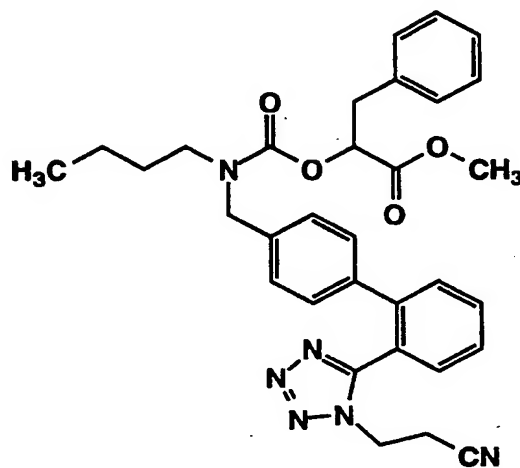
非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

## 25 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 参考例 1

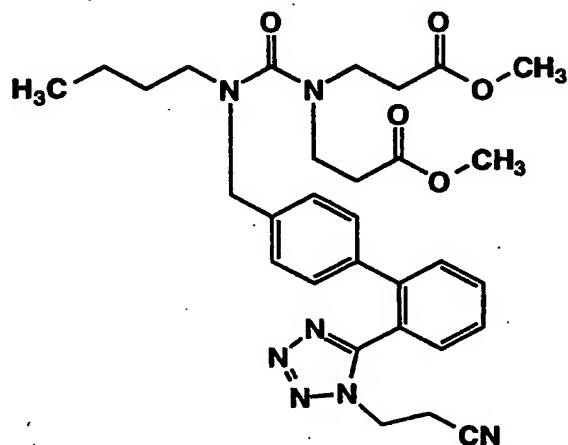
N-ブチル-N-[(2'-(1-(2-シアノエチル)テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]カルバミン酸 1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチルエステル



- 5 アルゴンガス雰囲気下、 $-15^{\circ}\text{C}$ でトリホスゲン (84 mg) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液にピリジン (0.07 ml) を加えた後、2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン酸・メチルエステル (152 mg) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え、 $0^{\circ}\text{C}$ になるまで3時間攪拌した。反応混合溶液をN-ブチル-N-[(2'-(1-(2-シアノエチル)テトラゾール-5-イル)-1,1'-
- 10 ビフェニル-4-イル)メチル]アミン・塩酸塩 (298 mg、特開平6-184086号明細書、参考例1記載化合物) およびトリエチルアミン (0.22 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に室温に加え、30分間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ
- 15 マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1 $\rightarrow$ 1:1) で精製し、下記物性を有する標題化合物 (295 mg) を得た。  
TLC: Rf 0.36 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1)。

参考例 2

N, N-ビス (2-メトキシカルボニルエチル) -N' -ブチル-N' - [ (2' - (1 - (2-シアノエチル) テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] ウレア



5

アルゴンガス雰囲気下、N-ブチル-N- [ (2' - (1 - (2-シアノエチル) テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] カルバモイルクロリド (300 mg、特開平 6-184086 号明細書、参考例 3 記載化合物) に N, N-ビス (2-メトキシカルボニルエチル) アミン・酢酸塩 (267

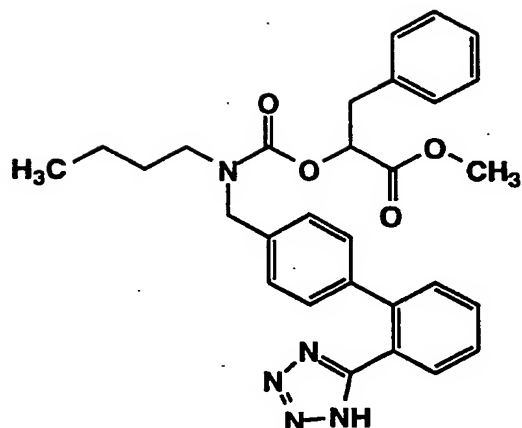
10 mg) のベンゼン (5 ml) 溶液およびトリエチルアミン (0.33 ml) を加え、2 日間加熱還流した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=

15 TLC: Rf 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル=1：3)。

実施例 1

N-ブチル-N- [ (2' - (1H-テトラゾール-5-イル) -1, 1' -ビフェニル-4-イル) メチル] カルバミン酸 1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチルエステル

20



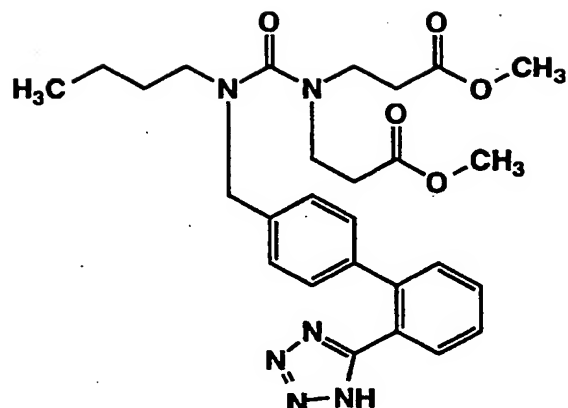
- アルゴンガス雰囲気下、参考例1で製造した化合物（295 mg）のテトラヒドロフラン（2 ml）溶液に、室温で1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデック-7-エン（0.09 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 N-塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（24.2 mg）を得た。

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル)。

10

#### 実施例1 (1)

N, N-ビス(2-メトキシカルボニルエチル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア



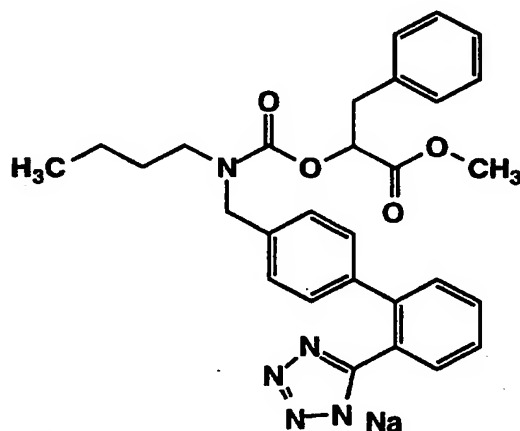
参考例 2 で製造した化合物を実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.56 (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1)。

5

#### 実施例 2

N-ブチル-N-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]カルバミン酸 1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチルエステル・ナトリウム塩



10

0℃で、実施例 1 で製造した化合物 (150 mg) の 1,4-ジオキサン (2 ml) 溶液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、凍結乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (93 mg) を得た。

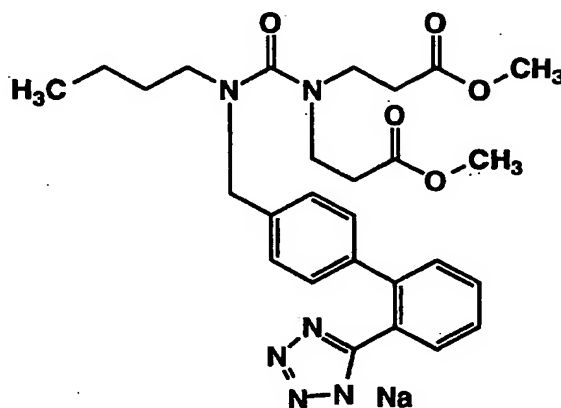
TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 50 : 5 : 1);

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  7.58-7.45 (1H, m), 7.45-7.11 (8H, m), 7.10-6.93 (4H, m), 5.19-5.05 (1H, m), 4.48-4.20 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.25-2.95 (4H, m), 1.50-1.05 (4H, m), 0.80 (3H, t, J=8Hz)。

5

### 実施例 2 (1)

N, N-ビス (2-メトキシカルボニルエチル) -N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル] ウレア・ナトリウム塩



10

実施例 1 (1) で製造した化合物を実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

15 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  7.55-7.48 (1H, m), 7.41-7.26 (3H, m), 7.05 (4H, s), 4.25 (2H, s), 3.55 (6H, s), 3.45-3.15 (4H, m), 3.03-2.88 (2H, m), 2.58-2.43 (4H, m), 1.50-1.08 (4H, m), 0.84 (3H, t, J=7.0Hz)。

### 実施例 3: ヒト PPAR $\gamma$ 受容体に対するアゴニスト活性の測定

1) ヒト PPAR $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

20 全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK  $\beta$  (クロンテック社, カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である G a l 4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4xUAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

10

配列番号 1 : G a l 4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG) x4 AGCT-3'

酵母 G a l 4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト P P A R  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとしてプロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

G a l 4 蛋白の DNA 結合領域、1 番目から 1 4 7 番目までのアミノ酸配列をコードする DNA 下流にヒト P P A R  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域をコードする DNA がフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 (商品名) のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒト P P A R  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域のアミノ末端には SV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、A l a P r o L y s L y s L y s A r g L y s V a l G l y (配列番号 2) を配し、一方、カルボキシル末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、T y r P r o T y r A s p V a l P r o A s p T y r



A1a (配列番号3) と翻訳停止コドンに順に配するようなDNA配列とした。

- ヒトPPAR $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照) または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)参照) により記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

- ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

## 2) ヒトPPAR $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

- 宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃度 50 U/ml のペニシリン G と 50  $\mu$ g/ml の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5% 炭酸ガス中、37℃で培養した。

- レポーター遺伝子、Gal4-PPAR 発現ベクターの両DNAを宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に  $2 \times 10^6$  cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 ml を加えた。レポーター遺伝子 10  $\mu$ g、Gal4-PPAR 発現ベクター 0.5  $\mu$ g と LipofectAMINE (商品名, GIBCO BRL 社, カタログ No. 18324-012) 50  $\mu$ l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5~6 時間続け、10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26300-061) 20% を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100 ml DMEM-10%透析血清/well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明で用いる化合物の DMEM-10%透析血清溶液 100  $\mu$ l を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定し

た。

5    なお、本実験で、PPAR $\gamma$ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995)、Endocrinology, 137, 4189 (1996)および J. Med. Chem., 39, 665 (1996)参照) 10  $\mu$ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明で用いる化合物の相対活性を表 1 に示した。さらに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

表 1

化合物番号	陽性対象化合物 (トログリタゾン) の活性を 1 とした場合の相対活性
化合物 3 の ナトリウム塩	0. 2 8
化合物 5 の ナトリウム塩	0. 2 0
化合物 6 の ナトリウム塩	1. 0 0
化合物 8 の ナトリウム塩	0. 4 5
化合物 9 の ナトリウム塩	1. 1 0
化合物 1 0 の ナトリウム塩	0. 4 5
化合物 1 1 の ナトリウム塩	0. 2 5
化合物 1 2 の ナトリウム塩	0. 1 5
化合物 1 3 の ナトリウム塩	1. 0 0
化合物 1 4 の ナトリウム塩	0. 1 0

実施例 4 血中脂質の低下作用

C57BL/KsJ-db/db マウス (10匹) を8週齢で入荷後、2週間の予備飼育を行った後、実験を開始した。実験開始当日(0日)、尾静脈から採血し、血糖値、体重に基づく群分けを行ない、翌日より14日間連続で本発明で用いる化合物を  
 5 1日1回、経口投与(100mg/kg/day)を行ない、実験最終日(15日目)に、エーテル麻酔下で腹部大静脈より全採血して血中脂質(遊離脂肪酸(FFA)、トリグリセライド(TG))を測定した。結果を表2に示す。

表 2

	FFA (mg/dl)	TG (mg/dl)
コントロール	797±201	79±28
化合物 6 の ナトリウム塩 (100mg/kg/day)	575±113	51±34

10

[製剤例]製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- 15 ・N-(2-メトキシフェニル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア・ナトリウム塩 ..... 10.0g
- ・線維素グリコール酸カルシウム(崩壊剤) ..... 0.2g
- ・ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) ..... 0.1g
- 20 ・微結晶セルロース ..... 9.7g

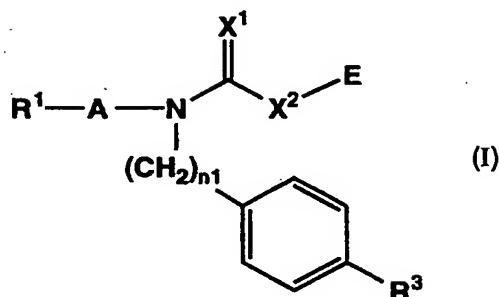
### 製劑例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中、2 0 m g の活性成分を含有するアンプル1 0 0 本を得た。

- 5 ・N-(2-メトキシフェニル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア・ナトリウム塩 ..... 2 g
- ・マンニット ..... 5 g
- ・蒸留水 ..... 1000 ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1～7アルキレン基、または
- 3) C 2～6アルケニレン基を表わし、

R¹は

10 i) Aが単結合を表わす場合、

- 1) C 1～14アルキル基、
- 2) C 2～6アルケニル基、
- 3) C 2～6アルキニル基、
- 4) ハロゲン原子、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基またはC 1

15 ～4アルコキシ基から選択される、1または2個の置換基で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または

- 5) 窒素原子または硫黄原子を1個含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、

20 ii) AがC 1～7アルキレン基またはC 2～6アルケニレン基を表わす場合、

- 1) ハロゲン原子、
- 2) 水酸基、
- 3) C 1～4アルコキシ基、

- 4) フェノキシ基、  
 5) C 1 ~ 4 アルキルチオ基、  
 6) アミノ基、  
 7)  $-OCOR^4$  基 (基中、 $R^4$  は C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、  
 5 8)  $-OCOOR^5$  基 (基中、 $R^5$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、  
 9) ハロゲン原子、C 1 ~ 4 アルキル基、C 2 ~ 6 アルケニル基または C 1 ~ 4 アルコキシ基から選択される、1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C 3 ~ 14 の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、  
 10 または  
 10) 窒素原子または硫黄原子を 1 個含有する 4 ~ 7 員の単環のヘテロ環を表わし、

$X^1$  は

- 1) 酸素原子、または  
 15 2) 硫黄原子を表わし、

$X^2$  は

- 1)  $-NR^2-$  基、または  
 2) 酸素原子を表わし、

$R^2$  は

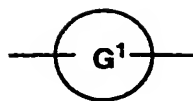
- 20 (1) 水素原子、  
 (2) C 1 ~ 4 アルキル基、  
 (3) C 2 ~ 6 アルケニル基、  
 (4) C 2 ~ 6 アルキニル基、または  
 (5) 下記 (i) ~ (vi) から選択される 1 個の基で置換された C 1 ~ 4 アル  
 25 キル基、C 2 ~ 6 アルケニル基、または C 2 ~ 6 アルキニル基を表わし：  
 (i)  $-COOR^6$  基 (基中、 $R^6$  は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または  
 $-(CH_2)_{n-2}-CONR^7R^8$  基 (基中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $R^7$

- と  $R^8$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、 $-(R^9)_{m1}$  基（基中、 $R^9$  は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わし、 $m1$  は 1～3 の整数を表わす。）で置換されている、窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計 3 個含有する 4～7 員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n2$  は 1～4 の整数を表わす。）
- 5 (ii)  $-\text{CH}_2\text{OR}^{10}$  基（基中、 $R^{10}$  は水素原子、C 1～4 アルキル基または  $-\text{COR}^{11}$  基（基中、 $R^{11}$  は C 1～4 アルキル基を表わす。）を表わす。）
- (iii)  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$  基（基中、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-(\text{CH}_2)_{n3}-\text{COOR}^{14}$  基（基中、 $R^{14}$  は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わし、 $n3$  は 1～4 の整数を表わす。）
- 10 または  $-(\text{CH}_2)_{n4}-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  基（基中、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して、水素原子または C 1～4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $R^{15}$  と  $R^{16}$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、 $-(R^{17})_{m2}$  基（基中、 $R^{17}$  は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わし、 $m2$  は 1～3 の整数を表わす。）で置換されている、窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつまたは窒素原子と酸素原子を合計 3 個含有する 4～7 員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n4$  は 1～4 の整数を表わす。）
- 15 (iv) または、 $R^{12}$  と  $R^{13}$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4～7 員の単環の飽和のヘテロ環を表わす。）
- 20

(iv)



25 (基中、



は窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $R^{18}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、 $m3$ は1～3の整数を表わす。)、

5

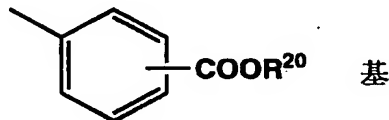
(v) ハロゲン原子、C1～4アルキル基、C2～6アルケニル基またはC1～4アルコキシ基から選択される、1または2個の基で置換されているもよい、C4～7の単環の飽和または不飽和の炭素環、

(vi) 窒素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環)、

10  $R^3$ は

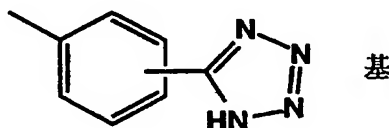
1)  $-COOR^{19}$ 基 (基中、 $R^{19}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、

2)

15 (基中、 $R^{20}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、

3) 1H-テトラゾール-5-イル基、または

4)

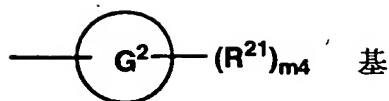


を表わし、

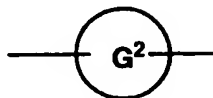
20 Eは

1)





(基中、



は、

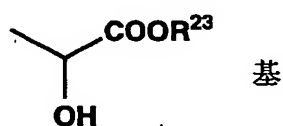
- 5 (1)ベンゼン環、  
 (2)硫黄原子を1個含有する4～7員の単環の不飽和ヘテロ環、または  
 (3)窒素原子を1個含有する4～7員の単環の不飽和ヘテロ環を表わし、  
 $R^{21}$ は、  
 (1)水素原子、  
 10 (2)C 1～4 アルキル基、  
 (3)C 1～4 アルコキシ基、  
 (4)C 1～4 アルキルチオ基、  
 (5)水酸基、  
 (6)ヒドロキシ (C 1～4) アルキル基、  
 15 (7)ハロゲン原子、  
 (8)トリハロメチル基、  
 (9)トリハロメチルオキシ基、  
 (10)ニトロ基、  
 (11)フェニル基、  
 20 (12)ベンジルオキシ基、  
 (13)C 1～4 アルキルスルフィニル基、  
 (14)C 1～4 アルキルスルホニル基、または  
 (15)－J－ $R^{22}$ 基 (基中、Jは  
 (i) 単結合、  
 25 (ii) C 1～4 アルキレン基、または

(iii) C 1 ~ 4 アルキレンオキシ基を表わし、

$R^{22}$ は

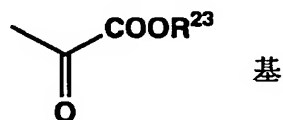
(i)  $-COOR^{23}$ 基 (基中、 $R^{23}$ は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、  
または $-CH_2CONR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 $R^{24}$ および $R^{25}$ はそれ  
5 ぞれ独立して、水素原子またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)  
を表わす。)、

(ii)



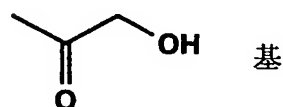
(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。)、

(iii)



(基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。)、

(iv)



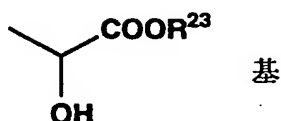
または

(v)  $-CONR^{26}R^{27}$ 基 (基中、 $R^{26}$ は水素原子またはC 1 ~ 4  
アルキル基を表わし、 $R^{27}$ は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基  
または $-CH_2COOR^{28}$ 基 (基中、 $R^{28}$ は水素原子またはC 1  
20 ~ 4 アルキル基を表わす。)を表わす。)を表わし、

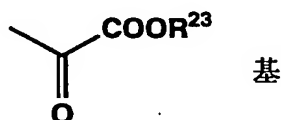
$m_4$ は1 ~ 3の整数を表わす。

ただし、 $m_4$ が3を表わす場合には、3個の $R^{21}$ がともに $-J-R^{22}$ 基を

表わし、その基中の3個の $R^{22}$ が $-COOR^{23}$ 基（基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）



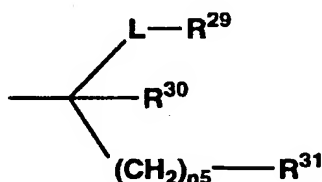
（基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）



5

（基中、 $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）および $-CONR^{26}R^{27}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）から選ばれる基を表わすことはない。）

2)



10

（式中、Lは

(1)単結合、

(2)C 1～4 アルキレン基、

(3)ハロゲン原子、水酸基、C 1～4 アルキル基、C 2～6 アルケニル基、

15

C 1～4 アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ はC 1～4 アルキル基を表わす。）、 $-OCOOR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は、C 1～4 アルキル基を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される、1または2個の基で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環1個で置換されたC 1～4 アルキレン基、または

20

(4)C 2～6 アルケニレン基を表わし、

$R^{29}$ は

i) Lが単結合を表わす場合、

(1)水素原子、

(2)C 1～10アルキル基、

5 (3)C 2～6アルケニル基、

(4)ハロゲン原子、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。）

、 $-OCOOR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）

10 から選択される、1または2個で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または

(5)酸素原子または硫黄原子を1個含有する、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、

ii) LがC 1～4アルキレン基、ハロゲン原子、水酸基、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$

15 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。） $-OCOOR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される、1または2個の

基で置換されていてもよいC 3～14の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環1個で置換されたC 1～4アルキレン基またはC 2～6のアルケニレン基を表わす場合、

20

(1)水酸基、

(2)C 1～4アルコキシ基、

(3)C 1～4アルキルチオ基、

25 (4) $-OCOR^{35}$ 基（基中、 $R^{35}$ はC 1～4アルキル基を表わす。）

(5) $-COOR^{36}$ 基（基中、 $R^{36}$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）

(6)ハロゲン原子、水酸基、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニ

ル基、C 1～4 アルコキシ基、 $-OCOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OCOOR^{33}$ （基中、 $R^{33}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-COOR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は前記と同じ意味を表わす。）から選択される、1または2個の基で置換されていてもよいC 3～1.4の単環または多環の飽和または不飽和の炭素環、または

(7)酸素原子または硫黄原子を1個含有する、または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の単環のヘテロ環を表わし、

$R^{30}$ は、

(1)水素原子、または、

(2)C 1～4 アルキル基を表わすか、

$R^{29}-L-$ と $R^{30}$ がそれらと結合する炭素原子と一緒にあって、

(1)C 3～7シクロアルキル基、または

(2)5～7員のラクトン環を表わし、

$R^{31}$ は、

(1)水素原子、

(2) $-COOR^{37}$ 基（基中、 $R^{37}$ は水素原子、C 1～1.4 アルキル基、

C 3～7シクロアルキル基または $-(CH_2)_{n6}-CONR^{38}R^{39}$ 基

（基中、 $R^{38}$ および $R^{39}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～

4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $R^{38}$ と $R^{39}$ は隣接する窒素原子

と一緒にあって、 $-(R^{40})_{m5}$ 基（基中、 $R^{40}$ は水素原子または

C 1～4 アルキル基を表わし、 $m5$ は1～3の整数を表わす。）で

置換されている、窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を

1個ずつまたは窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の

単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n6$ は1～4の整数を表わす。）を

表わす。）、

(3) $-CH_2OR^{41}$ 基（基中、 $R^{41}$ は水素原子、C 1～4 アルキル基

または $-COR^{42}$ 基（基中、 $R^{42}$ はC 1～4 アルキル基を表わす。）

を表わす。)、

- (4)  $-\text{CONR}^{43}\text{R}^{44}$  基 (基中、 $\text{R}^{43}$  および  $\text{R}^{44}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-(\text{CH}_2)_{n7}-\text{COOR}^{45}$  基 (基中、 $\text{R}^{45}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 $n7$  は 1 ~ 4 の整数を表わす。) または  $-(\text{CH}_2)_{n8}-\text{CONR}^{46}\text{R}^{47}$  基 (基中、 $\text{R}^{46}$  および  $\text{R}^{47}$  はそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わすか、あるいは、 $\text{R}^{46}$  と  $\text{R}^{47}$  は隣接する窒素原子と一緒にあって、 $-(\text{R}^{48})_{m6}$  基 (基中、 $\text{R}^{48}$  は、水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 $m6$  は 1 ~ 3 の整数を表わす。) で置換されている、窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計 3 個含有する 4 ~ 7 員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $n8$  は 1 ~ 4 の整数を表わす。) を表わす。)、または

(5)



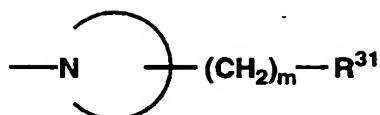
(基中、



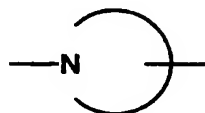
は窒素原子を 1 または 2 個、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計 3 個含有する 4 ~ 7 員の単環の飽和のヘテロ環を表わし、 $\text{R}^{49}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、 $m7$  は 1 ~ 3 の整数を表わす。) を表わし、

$n5$  は 0 または 1 ~ 4 の整数を表わす。) を表わすか、あるいは

- 3)  $\text{X}^2$  が  $-\text{NR}^2-$  基を表わすとき、E と  $\text{R}^2$  がそれらと結合する窒素原子と一緒にあって、



(基中、



- 5 は、窒素原子を1または2個、窒素原子と酸素原子を1個ずつ、または窒素原子と酸素原子を合計3個含有する4～7員の単環の飽和のヘテロ環か、そのヘテロ環にベンゼン環1個が縮合している縮合環を表わし、mは0または1～4の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、  
n 1は1～4の整数を表わす。]

- 10 で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤(ただし、抗高血圧剤は除く。))。

2. 一般式(I)で示される化合物において、 $\text{R}^1\text{---A}$ が、C1～10アルキル基またはC2～10アルケニル基である化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤(ただし、抗高血圧剤は除く。))。

3. 一般式(I)で示される化合物において、 $\text{X}^2$ が $\text{NR}^{2a}$ 基(基中、 $\text{R}^{2a}$ は水素原子、無置換または $\text{COOR}^{6a}$ 基(基中、 $\text{R}^{6a}$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)で置換されたC1～4アルキル基を表わす。)または酸素原子である化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1または2記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤(ただし、抗高血圧剤は除く。))。

4. 一般式 (I) で示される化合物において、Eが、
- 1) C 1～10アルキル基、
  - 2) ハロゲン原子、水酸基、C 1～4アルキル基、C 2～6アルケニル基、C 1～4アルコキシ基、 $-\text{OCOR}^{32}$ 基、 $-\text{OCOOR}^{33}$ 基または $-\text{COOR}^{34}$ 基
- 5 (各基中、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は、請求の範囲1での定義と同じ意味を表わす。) から選択される、1または2個の基で置換されていてもよいフェニル基および/または $\text{COOR}^a$ 基 (基中、 $R^a$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。) で置換されたC 1～5アルキル基、
- 3) C 3～7シクロアルキル基、または
- 10 4) 1または2個の $R^{21a}$ 基で置換されていてもよいフェニル基 (基中、 $R^{21a}$ は $R^{21}$ 基 (基中、 $R^{21}$ は請求の範囲1での定義と同じ意味を表わす。) と同じ意味を表わす。ただし、2個の $R^{21a}$ 基で置換される場合、各 $R^{21a}$ 基は同じでも異なってもよい。) である化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1、2または3記載のペ
- 15 ルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤 (ただし、抗高血圧剤は除く。 )。
5. 一般式 (I) で示される化合物において、Eが
- 1) C 1～7アルキル基、
  - 2) フェニル基および/または $\text{COOR}^a$ 基 (基中、 $R^a$ は水素原子またはC 1～
- 20 4アルキル基を表わす。) で置換されたC 1～5アルキル基、
- 3) C 5～7シクロアルキル基、または
  - 4) C 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、C 1～4アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-\text{COOR}^{23a}$ 基 (基中、 $R^{23a}$ は水素原子、C 1～4アルキルを表わす。) から選択される、1または2個の基で置換されていてもよ
- 25 いフェニル基である化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1乃至4のいずれかに記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤 (ただし、抗高血圧剤は除く。 )。



6. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲 1 記載のペルオキシソーム増殖薬活性化 $\gamma$ 型受容体制御剤（ただし、抗高血圧剤は除く。）。
- 5 7. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防および／または治療剤、HDL コレステロール上昇剤、LDL コレステロールおよび
- 10 /またはVLDL コレステロールの減少剤、糖尿病やシンドローム X のリスクファクター軽減剤。
8. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲 7 記載の血糖降下
- 15 剤、脂質低下剤および糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患および過食症の予防および／または治療剤。
9. 一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲 7 記載の血糖降下
- 20 剤または血中脂質低下剤。
10. N-ブチル-N-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]カルバミン酸 1-メトキシカルボニル
- 25 -2-フェニルエチルエステル、または  
N, N-ビス(2-メトキシカルボニルエチル)-N'-ブチル-N'-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メチル]ウレア、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

## 配列表

## Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor

<130> ONF-2762PCT

<150> JP 9-245101

<151> 1997-09-10

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc	60
gcgacggagt actgtccctcc gagct	85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03930

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/17, A61K31/41, C07D257/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/17, A61K31/41, C07D257/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 6-211814, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 August, 1994 (02. 08. 94) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-184086, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 July, 1994 (05. 07. 94) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-72985, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 March, 1994 (15. 03. 94) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 9-124691, A (The Green Cross Corp.), 13 May, 1997 (13. 05. 97) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 9-110691, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 28 April, 1997 (28. 04. 97) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 9-31061, A (Suntory Ltd.), 4 February, 1997 (04. 02. 97) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 8-41053, A (NKK Corp.), 13 February, 1996 (13. 02. 96) (Family: none)	7-10/ 1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 November, 1998 (27. 11. 98)Date of mailing of the international search report  
8 December, 1998 (08. 12. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03930

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 7-316055, A (NKK Corp.), 5 December, 1995 (05. 12. 95) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 95/26188, A1 (MERCK & CO. INC.), 5 October, 1995 (05. 10. 95) & EP, 754042, A1 & US, 5663186, A & US, 5663187, A & JP, 9-510973, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 95/24901, A1 (CIBA GEIGY AG.), 21 September, 1995 (21. 09. 95) & EP, 750500, A1 & JP, 9-510225, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 635263, A2 (AMERICAN CYANAMID CO.), 25 January, 1995 (25. 01. 95) & JP, 7-17862, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 628313, A1 (TAKEDA CHEM IND. LTD.), 14 December, 1994 (14. 12. 94) & JP, 7-53373, A	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-287182, A (TAIHO PHARM CO. LTD.), 11 October, 1994 (11. 10. 94) (Family: none)	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 94/04153, A1 (FUJISAWA PHARM CO. LTD.), 3 March, 1994 (03. 03. 94) & EP, 655915, A1 & US, 5661158, A & JP, 8-500587, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 93/08171, A1 (AMERICAN HOME PROD. CORP.), 29 April, 1993 (29. 04. 93) & US, 5234936, A & EP, 610439, A1 & JP, 7-500345, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 93/08169, A1 (AMERICAN HOME PROD. CORP.), 29 April, 1993 (29. 04. 93) & US, 5336677, A & EP, 611368, A1 & JP, 7-500598, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 520423, A2 (TAKEDA CHEM IND. LTD.), 30 December, 1992 (30. 12. 92) & US, 5243054, A & US, 5354766, A & US, 5583141, A & JP, 5-271228, A	7-10/ 1-6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-10
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 31 October, 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-10
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 8 August, 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03930

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1 to 9 relate to drug compositions including peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ -type controllers, which contain as the active ingredient amides or thioamide derivatives represented by the general formula (I) as set forth in claim 1, nontoxic salts or acid-addition salts of the same, or hydrates of these.

The invention of claim 10 relates to two specific compounds represented by the above general formula (I), nontoxic salts or acid-addition salts of the same, or hydrates of these themselves.

To infer the reason why the invention of claim 10 is limited to the two specific compounds from the disclosure of the description, the applicant

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03930

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

is considered asserting that the two specific compounds are novel and the other compounds represented by the general formula (I) are publicly known. Thus, claims 1 to 9 are considered as containing two inventive concepts, i.e., "inventions relating to uses of novel compounds" and "inventions relating to novel uses of publicly known compounds" in an intermingled state. When viewed from the prior art, further, the two specific compounds of claim 10 do not provide any new concept of basic structure at all. Such being the case, the group of inventions of claims 1 to 9 and the invention of claim 10 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03930

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/17, A61K31/41, C07D257/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/17, A61K31/41, C07D257/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	JP, 6-211814, A (小野薬品工業株式会社) 2. 8月. 1994 (02. 08. 94) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-184086, A (小野薬品工業株式会社) 5. 7月. 1994 (05. 07. 94) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-72985, A (小野薬品工業株式会社) 15. 3月. 1994 (15. 03. 94) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 9-124691, A (株式会社ミドリ十字) 13. 5月. 1997 (13. 05. 97) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	JP, 9-110691, A (田辺製薬株式会社) 28. 4月. 1997 (28. 04. 97) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 9-31061, A (サントリー株式会社) 4. 2月. 1997 (04. 02. 97) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 8-41053, A (日本鋼管株式会社) 13. 2月. 1996 (13. 02. 96) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 7-316055, A (日本鋼管株式会社) 5. 12月. 1995 (05. 12. 95) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 95/26188, A1 (MERCK & CO. INC. ) 5. 10月. 1995 (05. 10. 95) & EP, 754042, A1 & US, 5663186, A & US, 5663187, A & JP, 9-510973, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 95/24901, A1 (CIBA GEIGY AG. ) 21. 9月. 1995 (21. 09. 95) & EP, 750500, A1 & JP, 9-510225, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 635263, A2 (AMERICAN CYANAMID CO. ) 25. 1月. 1995 (25. 01. 95) & JP, 7-17862, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 628313, A1 (TAKEDA CHEM IND. LTD. ) 14. 12月. 1994 (14. 12. 94) & JP, 7-53373, A	7-10/ 1-6
Y/ A	JP, 6-287182, A (TAIHO PHARM CO. LTD. ) 11. 10月. 1994 (11. 10. 94) (ファミリーなし)	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 94/04153, A1 (FUJISAWA PHARM CO. LTD. ) 3. 3月. 1994 (03. 03. 94) & EP, 655915, A1 & US, 5661158, A & JP, 8-500587, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 93/08171, A1 (AMERICAN HOME PROD. CORP. ) 29. 4月. 1993 (29. 04. 93) & US, 5234936, A & EP, 610439, A1 & JP, 7-500345, A	7-10/ 1-6
Y/ A	WO, 93/08169, A1 (AMERICAN HOME PROD. CORP. ) 29. 4月. 1993 (29. 04. 93) & US, 5336677, A & EP, 611368, A1 & JP, 7-500598, A	7-10/ 1-6
Y/ A	EP, 520423, A2 ((TAKEDA CHEM IND. LTD. ) 30. 12月. 1992 (30. 12. 92) & US, 5243054, A & US, 5354766, A & US, 5583141, A & JP, 5-271228, A	7-10/ 1-6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-10
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 31. 10月. 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-10
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 8. 8月. 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-10

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至9記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示されるアミド又はチオアミド誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ 型制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。

請求の範囲10記載の発明は、上記一般式(I)で示される化合物のうち特定の2つの化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、又はそれらの水和物自体に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲10において、2つの特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参酌するに、上記2つの特定化合物は新規化合物であり、それ以外の一般式(I)で示される化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至9の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲10における2つの特定化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至9記載の発明と請求の範囲10記載の発明は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

99-229130/19

B0556

cellular activity is expression of an adhesion molecule, particularly the endothelial cell adhesion molecule E-selectin, and modulation is a reduction in expression of E-selectin. The modulating agent is particularly high density lipoprotein, an inhibitor of SK activity, but more generally can be any agent that regulates synthesis of (I) or an (ant)agonist of (I). Typical agonists are (I) mimics and antagonists are e.g. monoclonal antibodies or antisense nucleic acids. Preferred assay: The lipid, specifically sphingosine, and the scintillant are attached to a solid phase. To identify compounds with SK activity, the analyte and  $^{33}\text{P}$ -labeled adenosine triphosphate are incubated with sphingosine in presence of scintillant.  
(62pp1251DwgNo.0/8)

WO 9912533-A/2

99-229131/19

B05

ON0Y 97.09.10

ONO PHARM CO LTD

\*WO 9912534-A1

97.09.10 97JP-245101 (99.03.18) A61K 31/17, 31/41, C07D 257/04

Agents to control peroxisome proliferator activated receptors (Jpn)

C99-067376 N(AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM HR HU ID IL IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW) R(AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW)

Addnl. Data: TAJIMA H, NAKAYAMA Y, FUKUSHIMA D  
98.09.02 98WO-JP03930

**NOVELTY**

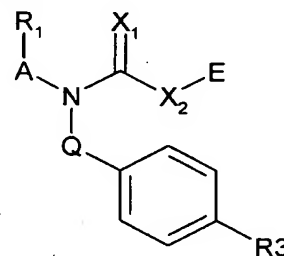
Agent (excluding hypertensives) to control peroxisome proliferator-activated receptor contains an aromatic carbamate compound or its salts, acid addition salts and hydrates.

**DETAILED DESCRIPTION**

The aromatic carbamate compound has the formula (I).

B(14-D2A2, 14-E12, 14-F2D, 14-F6, 14-F7, 14-F10, 14-S4) .4

B0557



(I)

A = bond and

R<sub>1</sub> = 1-14C alkyl, alkenyl, alkynyl, Cyc or Het; or

A = 1-7C alkylene or 2-6C alkenylene and

R<sub>1</sub> = halo, OH, alkoxy, phenoxy, alkylthio, amino, OCOR<sub>4</sub>, OCOOR<sub>5</sub>, Cyc or Het;Q = (CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>E = G<sub>2</sub> (R<sub>21</sub>)<sub>m4</sub> or a group of formula (i);

L = bond and

WO 9912534-A+

R<sub>29</sub> = H, 1-10C alkyl, alkenyl, Cyc' or Het'; or  
L = 1-4C alkylene (optionally mono-substituted by Cyc') or 2-6C alkenylene and

R<sub>29</sub> = OH, alkoxy, alkylthio, OCOR<sub>35</sub>, COOR<sub>36</sub>, Cyc' or Het';X<sub>1</sub> = O or S;X<sub>2</sub> = NR<sub>2</sub> or O;

R<sub>2</sub> = H, or alkyl, alkenyl or alkynyl (all optionally substituted by one of COOR<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub>, CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, COG', 4-7C monocyclic carbocycle (optionally substituted as for Cyc) or 4-7 membered monocyclic heterocycle (containing one N); or

NER<sub>2</sub> = G substituted by (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sub>31</sub>;

R<sub>3</sub> = COOH, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylphenyl, 1-H-tetrazol-5-yl or 1-H-tetrazol-5-yl-phenyl;

R<sub>4</sub>, R<sub>35</sub> = alkyl;R<sub>5</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>36</sub> = H or alkyl;R<sub>6</sub> = H, alkyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> = H or alkyl; orNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> = G;R<sub>10</sub> = H, alkyl or alkylcarbonyl;R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> = H, alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>COOR<sub>14</sub> or (CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>CONR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>;R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> = H or alkyl; orNR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> = G;

R<sub>21</sub> = H, alkyl, alkoxy, alkylthio, OH, hydroxyalkyl, halo, trihalomethyl, trihalomethoxy, nitro, phenyl, benzyloxy, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl or JR<sub>22</sub>;

J = bond, 1-4C alkylene or 1-4C alkyleneoxy;

R<sub>22</sub> = COOR<sub>23</sub>, CHOH-COOR<sub>23</sub>, COCOOR<sub>23</sub>, COCH<sub>2</sub>OH or CONR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>;R<sub>23</sub> = H, alkyl or CH<sub>2</sub>CONR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>;R<sub>27</sub> = H, alkyl or CH<sub>2</sub>COOR<sub>28</sub>;R<sub>24</sub>-R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> = H or alkyl;R<sub>30</sub> = H or alkyl; or R<sub>30</sub> is bonded to a carbon of LR<sub>29</sub>;R<sub>31</sub> = H, COOR<sub>37</sub>, CH<sub>2</sub>OR<sub>41</sub>, CONR<sub>43</sub>R<sub>44</sub> or CO-G<sub>3</sub>;R<sub>37</sub> = H, 1-14C alkyl, 3-7C cycloalkyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n6</sub>CONR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>;R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub> = H or alkyl; orNR<sub>38</sub>R<sub>39</sub> = G';R<sub>41</sub> = H, alkyl or COR<sub>42</sub>;R<sub>42</sub> = alkyl;R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub> = H, alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n7</sub>COOR<sub>45</sub> or (CH<sub>2</sub>)<sub>n8</sub>COONR<sub>46</sub>R<sub>47</sub>;R<sub>45</sub>-R<sub>47</sub> = H or alkyl;NR<sub>46</sub>R<sub>47</sub> = G';

m = 0-4;

m1, m4 = 1-3;

WO 9912534-A+1

BEST AVAILABLE COPY

n1-n8 = 1-4;

G, G', G<sub>3</sub> = 4-7 membered, saturated, monocyclic heterocycle (optionally substituted by up to 3 alkyl) containing 1 or 2 N, or 1 N and 1 O, or a total of 3 N+O;G<sub>2</sub> = benzene ring, or 4-7 membered unsaturated heterocycle containing one N or one S heteroatom;

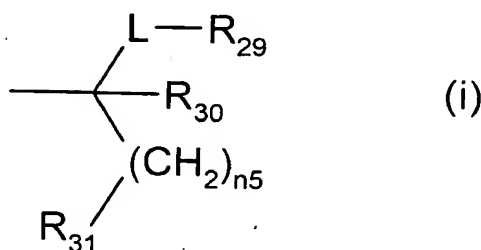
G'' = G, or benzo-fused G;

Cyc = 3-14C mono- or polycyclic, saturated or unsaturated carbocyclic (optionally mono- or di-substituted by halo, alkyl, alkoxy or alkenyl);

Cyc' = 3-14C mono- or polycyclic, saturated or unsaturated carbocyclic (optionally mono- or di-substituted by halo, OH, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonyloxy or COOH);

Het = 4-7 membered monocyclic heterocycle (containing one N or S);

Het' = 4-7 membered monocyclic heterocycle (containing one N or S, or one N and one O);

provided that when m4 = 3, then R<sub>21</sub> are not three groups of formula R<sub>22</sub> with R<sub>22</sub> = COOR<sub>23</sub>, CHOH-COOR<sub>23</sub> or COCOOR<sub>23</sub>.

Alkyl, alkoxy have 1-4C, and alkenyl, alkynyl have 2-6C unless specified otherwise.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

- (1) N-Butyl-N'-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]carbamic acid 1-methoxycarbonyl-2-phenylethyl ester (Ia); and
- (2) N,N-bis(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N'-butyl-N'-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]urea (Ib); and their salts and

WO 9912534-A+/2

hydrates.

**ACTIVITY**

Antidiabetic: anti-obesity: antihypercholesterolemic  
In C57BL/KsJ-db/db mice, blood levels of free fatty acids and triglycerides were measured after 14 days treatment with 100mg/kg/day orally of N-(2-methoxyphenyl)-N'-butyl-N'-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]urea. Results (with results for untreated controls in brackets) were free fatty acids 575 (797) mg/dl; triglycerides 51 (79) mg/dl.

**MECHANISM OF ACTION**

The compounds control the gamma-type receptor

**USE**

The compounds control the gamma-type receptor, and are useful as agents to increase HDL cholesterol and to reduce blood sugar, lipid, LDL and VLDL cholesterol, and risk factors for diabetes and syndrome X; for the prevention or treatment of diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolaemia, metabolic abnormalities, hyperlipidaemia, arteriosclerosis, circulation disorders, hyperphagia, ischemic heart disease (claimed).

**ADMINISTRATION**

1-1000 mg/day orally or 1-100 mg non-orally (e.g. iv)

**EXAMPLE**

No detailed example of the preparation of the new compounds from known materials is given.

**TECHNOLOGY FOCUS**

**CHEMISTRY** - Preparation: (Ia) is prepared from (Ib). (Ib) is prepared from the corresponding carbamoyl chloride.  
(67pp1828DwgNo.0/0)

WO 9912534-A/3

99-229132/19

B05

WARN 97.09.08

WARNER LAMBERT CO

\*WO 9912537-A1

97.09.08 97US-058207 (99.03.18) A61K 31/195

Pain-relieving anti-epileptic compounds co-administered with analgesics, NMDA receptor antagonists or NSAIDs (Eng)

©99-067377 N(AL AU BA BB BG BR CA CN CU CZ EE GE HR HU  
ID IL IS JP KP KR LC LK LR LT LV MG MK MN MX  
NO NZ PL RO SG SI SK SL TR TT UA US UZ VN YU)  
R(AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR  
IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW)  
Addnl Data: MAGNUS-MILLER L, SALTEL D A  
98.08.18 98WO-US17083

**NOVELTY**

Combinations of pain-relieving anti-epileptic compounds (I) with NMDA receptor antagonists, NSAIDs and/or analgesics have an increased analgesic effect with reduced side effects.

**ACTIVITY**

Analgesic.

ED<sub>50</sub> for a 1:1 combination of gabapentin and naproxen sodium is 0.00022 mg/kg compared with a theoretical ED<sub>50</sub> of the combination of 0.7 mg/kg.

B(14-C1) .1

B0559

**USE**

The combination is useful in the alleviation of pain from a variety of sources.

**ADVANTAGE**

The combination exerts a synergistic effect, providing more effective pain relief and requiring less of both agents to achieve the desired result. Lower dosages result in a reduction in unwanted side effects.

**ADMINISTRATION**

Oral or parenteral. No dosage given.

**EXAMPLE**

In tests using Carrageenan-induced thermal hyperalgesia in rats, the effects of gabapentin, naproxen, combinations of the two, and vehicle (control) were determined. Although both gabapentin (3-200 mg/kg oral) and naproxen sodium (0.3-30 mg/kg) showed some

WO 9912537-A+

BEST AVAILABLE COPY